

PRODUCTION OF GRANULE CONTAINING USEFUL INTESTINAL BACTERIUM

Patent number: JP9110706
Publication date: 1997-04-28
Inventor: KIMURA OSATAKE; ARIGA MASATO; HATANAKA SHIGEO; OBARA KIYOKO; MAGAI AKIKO; MOGI KIYOSHI
Applicant: NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD.; HORIUCHI SHOKUHIN KOGYO KK
Classification:
- **international:** A61K35/74; A61K9/16; A61K47/10; A61K47/32; A61K47/46
- **european:**
Application number: JP19960201642 19960731
Priority number(s):

Abstract of JP9110706

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain granules containing useful intestinal bacteria of high shape retention, which can stably maintain the high activity, when the granules are produced or while they are stored, and can sustain the high activity, even when they are orally given, by using a specific mixed solution as a binder on the granulation and/or as a coater after granulation.

SOLUTION: In the production of the objective granules, a mixture of (A) an ethanol solution containing shellac in a concentration of $\geq 50\%$, preferably of 50-60% and (B) propylene glycol and/or macrogol, or a mixture of the component A and (C) a liquid paraffin is used as a binder for granulation and/or a coating agent after granulation. As the useful intestinal bacteria, a powder of freeze-dried cells is preferably used. The volume ratio of A/B is (80-90) of A: (20-10) of B in volume, while the ratio of A/C is (58-60) of A: (42-40) of C. The amount of the mixture is preferably 100-350% based on the dry weight of the useful intestinal bacteria.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-110706

(43) 公開日 平成9年(1997)4月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/74	ACR		A 6 1 K 35/74	ACRA
9/16			9/16	P
47/10			47/10	B
				D
47/32			47/32	B
審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-201642

(22) 出願日 平成8年(1996)7月31日

(31) 優先権主張番号 特願平7-204345

(32) 優先日 平7(1995)8月10日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000226998

日清製粉株式会社

東京都中央区日本橋小網町19番12号

(71) 出願人 592037136

堀内食品工業株式会社

東京都千代田区内神田3-17-4

(72) 発明者 木村 修武

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社ファインケミカル研究所内

(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸内有用細菌含有顆粒の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 製造時や保存時に高生菌数を安定的に維持し、さらには経口投与した際にも高生菌数を維持できる腸内有用細菌含有顆粒を製造する方法。

【解決手段】 腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、シェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液とプロピレングリコールおよび/またはマクロゴールの混合液、またはシェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液と流動パラフィンの混合液を、造粒時の結合剤および/または造粒後の被覆剤として用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、シェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、またはシェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液と流動パラフィンの混合液を造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いる腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項2】 シェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液70～99容量部とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール30～1容量部の混合液を用いる請求項1記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項3】 シェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液55～65容量部と流動パラフィン45～35容量部の混合液を用いる請求項1記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項4】 混合液としてさらにグリセリンモノ脂肪酸エステルおよび／またはラノリンを含む混合液を用いる請求項1ないし3記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項5】 混合液の合計の使用量が、腸内有用細菌重量に対し50～500%である請求項1ないし4記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、製造時や保存時に高活性を安定的に維持し、さらには経口投与した際にも高活性を維持できる腸内有用細菌含有顆粒の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ビフィズス菌、乳酸桿菌などの腸内有用細菌は腸の蠕動運動を促し、ある種のビタミンを産生し、また、大腸菌、ウェルシュ菌、バクテロイデス菌等の有害な細菌の増殖を抑えること等が知られているが、人間の場合、成人になるにつれ腸内細菌叢中の有用細菌は減少する。そこで腸内において有用細菌を増殖させるため、腸内有用細菌の固形製剤が経口投与されることが試みられているが、通常の投与方法によれば胃液により多くの腸内有用細菌が死滅し腸まで到達しない。また、腸内有用細菌の固形製剤の製造中に水分が存在すると腸内有用細菌は死滅してしまうことが知られている。これらの問題を解決するために、例えば腸内有用細菌の菌末にシェラックを結合剤として造粒する製剤（特開昭64-66124号参照）、また、本出願人の出願に係るカルボキシメチルセルロース、シェラック等の腸溶性基材で腸内有用細菌の粉末表面が被覆された製剤（特開平4-273823号参照）等が提案されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、この特

開昭64-66124号のようにシェラックを単に腸内有用細菌の菌末に結合剤として用いて造粒すると、シェラックが腸内有用細菌表面を被覆していないために、経口投与時に胃内で腸内有用細菌の多くが死滅してしまうという問題は依然として解決されていない。また、湿度45%以上の高湿度の条件下で、腸内有用細菌の固形製剤を製造または保存すると、腸内有用細菌の活性が著しく低下することが判明し、本出願人の上記出願（特開平4-273823号）は腸内有用細菌の一部を死滅させることなく腸まで到達させ、また腸内有用細菌の固形製剤の長期保存中に腸内有用細菌を死滅させることがない点で効果があるが、さらに、湿度45%以上の高湿度等の悪条件下でも、製造時および保存時の安定性のより高い製剤を得ることが求められていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は前記の問題を解決すべく鋭意研究の結果、腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、シェラックを50%以上の濃度で含有するエタノール溶液（以下、「50%以上のシェラック-エタノール溶液」という）とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、または50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液を造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いることにより、製造時および保存時に腸内有用細菌の活性を安定的に維持し、さらには経口投与しても高活性が維持される腸内有用細菌顆粒を得られることを見出し本発明を完成させたのである。

【0005】本発明において利用し得る腸内有用細菌とは、ビフィドバクテリウム・ロンガム(*Bifidobacterium longum*)、ビフィドバクテリウム・インファンテス(*Bifidobacterium infantis*)、ビフィドバクテリウム・ブレーベ(*Bifidobacterium breve*)、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム(*Bifidobacterium thermophilum*)、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム(*Bifidobacterium pseudolongum*)、ビフィドバクテリウム・アドレッセンテス(*Bifidobacterium adolescentis*)等のビフィズス菌；ラクトバシルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバシルス・ラクティス(*Lactobacillus lactis*)、ラクトバシルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、ラクトバシルス・サリバリウス(*Lactobacillus salivarius*)、ラクトバシルス・ブルガリカス(*Lactobacillus bulgaricus*)等の乳酸桿菌；またはエンテロコッカス・フェーカリス(*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)等の乳酸球菌等が挙げられる。また、これら腸内有用細菌は、一種類だけで用いても、また二種類以上を混合して用いてもよい。

【0006】これらの腸内有用細菌は、生菌の状態でもよいが、乾燥菌末の状態でもよい。乾燥菌末は菌の活性を低下させない方法であればどの様

な方法で調製したものでよく、細菌を脱脂粉乳、デンプンなどに担持させて粉末としたものや、生菌体を凍結乾燥して菌末としたものが用いられる。そして凍結乾燥菌末としたものが好ましく用いられる。

【0007】本発明の方法は、腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、50%以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、または50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液を造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いる。

【0008】より具体的には、本発明は、腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、50%以上のシェラック-エタノール溶液70～99容量部に対してプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール30～1容量部の混合液、または50%以上のシェラック-エタノール溶液55～65容量部と流動パラフィン45～35容量部の混合液を、造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いる。

【0009】本発明においては、シェラックを含有するエタノール溶液（以下、「シェラック-エタノール溶液」という）のシェラックの濃度は当初から50%以上であることが必要であり、結合剤および／または被覆剤としての混合液中のシェラックの相対的な濃度とは関係がない。このことは、例えばシェラックの濃度が45%であるシェラック-エタノール溶液85容量部とプロピレングリコールなどの15容量部からなる混合液（混合液中のシェラックの濃度は38.25%である）を被覆剤として用いたものに比較して、シェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液75容量部とプロピレングリコールなどの25容量部からなる混合液（混合液中のシェラックの濃度は37.5%である）を用いたものの方が腸内有用細菌含有顆粒中の生菌数が大であって、製造時の製剤の安定性は格段に向上しているという結果が得られている（実施例2および比較例4参照）ことから明らかである。

【0010】シェラックを溶解させる溶媒としては無水エタノールが好ましく、シェラックの濃度としては50～60%が好ましい。50%以上のシェラック-エタノール溶液に混合されるプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール、または50%以上のシェラック-エタノール溶液に混合される流動パラフィンは、他のアルコールなどで置換されるものではなく、意外にも50%以上のシェラック-エタノール溶液と、プロピレングリコールおよび／またはマクロゴールとの組み合わせ、および50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンとの組み合わせのみが効果を有する。また、ここで混合されるプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール、または流動パラフィンは高濃度のシェラック-エタノール溶液の粘性を低下させノズルの目詰まりを防止する等の働きもある。

【0011】マクロゴールとしては室温で液体、または50～70℃に加温することにより液体となる半固形状のものが好ましく、例えばマクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540等が好ましく用いられる。

【0012】流動パラフィンとしては石油から得た液状の炭化水素類の混合物で、比重0.860～0.890、粘度37センチストークス以上（37.8℃）の日本薬局方に流動パラフィンとして掲載されたものの他に、石油から得た液状の炭化水素類の混合物で、比重0.830～0.870、粘度37センチストークス未満（37.8℃）の日本薬局方に軽質流動パラフィンとして掲載されたものが含まれる。

【0013】本発明の方法における50%以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールとの量比としては、50%以上のシェラック-エタノール溶液70～99容量部に対して、プロピレングリコールおよび／またはマクロゴール30～1容量部が好ましい。しかして50%以上のシェラック-エタノール溶液80～90容量部に對し、プロピレングリコールおよび／またはマクロゴール20～10容量部がより好ましい。

【0014】また本発明の方法における50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンとの量比としては、50%以上のシェラック-エタノール溶液55～65容量部に対して、流動パラフィン45～35容量部が好ましい。しかして50%以上のシェラック-エタノール溶液58～60容量部に對し、流動パラフィン42～40容量部がより好ましい。

【0015】また、上記混合液にさらにラノリンおよび／またはグリセリンモノ脂肪酸エステルを加えることができ、その添加量は、50%以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液中、または50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液中にラノリンおよび／またはグリセリンモノ脂肪酸エステルが1～20容量%含まれるような量であることが好ましいが、その量は5～15%であることがより好ましい。

【0016】また、50%以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール混合液、または50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液は、結合剤または被覆剤としての役割を果たす材料として顆粒製造工程で用いても、また結合剤および被覆剤の両方の役割を果たす材料として顆粒製造工程で用いてもよいが、両方の役割を果たす材料として用いることがより好ましい。

【0017】腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、前記混合液を結合剤として用いた造粒方法および／または顆粒への前記混合液の被覆方法は腸内有用細菌の

10

20

30

40

50

活性を低下させない方法であれば従来から知られている
 どの様な方法でもよい。

【0018】前記造粒方法としては腸内有用細菌に圧力
 や熱が過剰に加わらない方法を選択する必要があり、流
 動層造粒装置を用いた流動層造粒法；スクリュウ押し
 造粒機、バスケット型造粒機等を用いた押し造粒法；
 遠心転動造粒装置等を用いた転動造粒法等が好ましく、
 これらの方法で造粒する際に腸内有用細菌と芯物質や賦
 形剤との結合剤として、50%以上のシェラック-エタ
 ノール溶液にプロピレングリコールおよび／またはマク
 ロゴールを加えた混合液、または50%以上のシェラッ
 ク-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液を用い
 る。また、顆粒には必要に応じて従来から知られている
 他の添加剤、例えば崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤等
 を加えることができる。

【0019】前記被覆方法に用いる装置としてはコーテ
 イングパン、流動層コーティング装置、遠心流動コーテ
 イング装置、攪拌造粒装置（ハイスピードミキサー）等
 が挙げられ、被覆剤として、50%以上のシェラック-
 エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／または
 マクロゴールの混合液、または50%以上のシェラック
 -エタノール溶液と流動パラフィンの混合液が用いられ
 る。

【0020】また、造粒および被覆は必要に応じて同時
 に行なってもよい。同時に行なう方法としては例えば、
 遠心流動コーティング装置内に乳糖等を芯物質として投
 入し、これに50%以上のシェラック-エタノール溶液
 とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの
 混合液、または50%以上のシェラック-エタノール溶
 液と流動パラフィンの混合液をスプレーしながら、腸内
 有用細菌末および必要に応じて炭酸水素ナトリウム、コ
 ーンスターチ等他の添加剤を加えながら造粒し、50%
 以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコ
 ールおよび／またはマクロゴールの混合液、または50
 %以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの
 混合液で被覆する。この顆粒を流動層乾燥機等で乾燥
 すれば、目的の腸内有用細菌含有顆粒を得ることができ
 る。

【0021】結合剤および／または被覆剤として用いる
 50%以上のシェラック-エタノール溶液とプロピレン
 グリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、また
 は50%以上のシェラック-エタノール溶液と流動パラ
 フィンの混合液の量は、結合剤として顆粒を製造するの
 に十分な量であること、および腸内有用細菌表面を被覆
 するに十分な量であることが必要であり、前記混合液の
 合計の使用量が、腸内有用細菌重量（乾燥時）に対し、
 50～500%であることが好ましく、さらには100
 ～350%であることがより好ましい。

【0022】本発明により得られた顆粒はさらに錠剤、
 カプセル剤などとすることができる。

【0023】

【発明の効果】本発明の腸内有用細菌含有顆粒の製造方
 法によれば、腸内有用細菌の生菌数が高く維持され、ま
 た、保形性の良好な顆粒を得ることができる。さらには
 保存時および経口投与した際にも生菌数が高く維持され
 た腸内有用細菌含有顆粒を得ることができる。特に通
 常、腸内有用細菌の活性が著しく低下するとされている
 湿度45%以上の高湿度等の悪条件下でさえも生菌数が
 高く維持された腸内有用細菌含有顆粒を得ることができ
 る。

【0024】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するが、実
 施例は本発明を限定するものではない。

【0025】〔実施例1〕湿度68%の条件下、遠心流
 動コーティング装置CF-360（フロイント産業社
 製）内に乳糖1000gを投入し、次いで、プロピレン
 グリコール10容量部およびラノリン5容量部およびシ
 ェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール
 溶液85容量部を混合して得られた混合液250gをス
 プレーしながら、さらに炭酸水素ナトリウム3g、ビフ
 ィドバクテリウム・サーモフィラム凍結乾燥菌末（生菌
 数 8.0×10^8 個/g）100g、コーンスターチ（精製
 乾燥滅菌コーンスターチ；松谷化学工業社製）300
 g、および二酸化ケイ素2gを投入して造粒し、該混合
 液で被覆した。この顆粒を流動層乾燥機FLO-2（フ
 ロイント産業社製）にて乾燥し、試料1とした。

【0026】〔実施例2〕実施例1において、湿度58
 %の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラッ
 ク-エタノール溶液75容量部、プロピレングリコール
 15容量部、ラノリン2.5容量部およびグリセリンモノ
 脂肪酸エステル7.5容量部を混合して得られた混合
 液316gを用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被
 覆、乾燥し、試料2とした。

【0027】〔実施例3〕実施例1において、湿度65
 %の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラッ
 ク-エタノール溶液80容量部、プロピレングリコール
 10容量部、ラノリン2.5容量部およびグリセリンモノ
 脂肪酸エステル7.5容量部を混合して得られた混合
 液132gを用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被
 覆、乾燥し、試料3とした。

【0028】〔実施例4〕実施例1において、湿度62
 %の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラッ
 ク-エタノール溶液82容量部、プロピレングリコール
 8容量部およびラノリン10容量部を混合して得られた
 混合液250gを用いた以外は、実施例1と同様に造
 粒、被覆、乾燥し、試料4とした。

【0029】〔実施例5〕実施例1において、湿度56
 %の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラッ
 ク-エタノール溶液90容量部およびプロピレングリコ
 ール10容量部を混合して得られた混合液244gを用

いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料5とした。

【0030】〔実施例6〕実施例1において、湿度55%の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液70容量部およびマクロゴール40030容量部を混合して得られた混合液265gを用い、投入した炭酸水素ナトリウムが4gである以外は実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料6とした。

【0031】〔実施例7〕実施例1において、湿度66%の条件下、凍結乾燥菌末としてラクトバシルス・サリバリウス菌末100gを用い、さらに混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液80容量部およびプロピレングリコール20容量部を混合して得られた混合液237gを用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料7とした。

【0032】〔実施例8〕実施例1において、湿度51%の条件下、凍結乾燥菌末としてラクトバシルス・サリバリウス菌末100gを用い、さらに混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液85容量部、プロピレングリコール10容量部およびラノリン5容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料8とした。

【0033】〔実施例9〕湿度54%の条件下、遠心流動コーティング装置CF-360（フロイント産業社製）内に乳糖1000gを投入し、次いで、流動パラフィン50容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液50容量部を混合して得られた混合液250gをスプレーしながら、さらに炭酸水素ナトリウム3g、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム凍結乾燥菌末（生菌数 8.0×10^9 個/g）100g、コーンスターチ（精製乾燥滅菌コーンスターチ；松谷化学工業社製）300g、および二酸化ケイ素2gを投入して造粒し、該混合液で被覆した。この顆粒を流動層乾燥機FLO-2（フロイント産業社製）にて乾燥し、試料9とした。

【0034】〔実施例10〕実施例9において、湿度58%の条件下、流動パラフィン40容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液60容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例9と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料10とした。

【0035】〔実施例11〕実施例9において、湿度60%の条件下、流動パラフィン30容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液70容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例9と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料11とした。

【0036】〔実施例12〕実施例9において、湿度54%の条件下、凍結乾燥菌末としてラクトバシルス・サ

リバリウス菌末100gを用い、さらに混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液50容量部および流動パラフィン50容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例9と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料12とした。

【0037】〔実施例13〕実施例12において、湿度58%の条件下、流動パラフィン40容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液60容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例12と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料13とした。

【0038】〔実施例14〕実施例12において、湿度60%の条件下、流動パラフィン30容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液70容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例12と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料14とした。

【0039】〔比較例1〕実施例1において、湿度46%の条件下、シェラックの濃度が15%であるシェラック-エタノール溶液を用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料15とした。

【0040】〔比較例2〕実施例1において、湿度53%の条件下、シェラックの濃度が15%であるシェラック-エタノール溶液を用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料16とした。

【0041】〔比較例3〕実施例1において、湿度45%の条件下、シェラックの濃度が30%であるシェラック-エタノール溶液を用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料17とした。

【0042】〔比較例4〕実施例1において、湿度51%の条件下、シェラックの濃度が45%であるシェラック-エタノール溶液85容量部、プロピレングリコール10容量部およびラノリン5容量部を混合して得られた混合液を用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料18とした。

【0043】〔比較例5〕実施例1において、湿度56%の条件下、シェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液のみを用いた以外は、実施例1と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料19とした。本方法により得られた顆粒は、顆粒の大きさ等にばらつきが大きく、また、装置内にダマ等が多く発生し、顆粒の製造方法としては不適であった。

【0044】〔試験例1〕実施例1～14および比較例1～5で得られた試料の製造直後の生菌数を測定した。結果は表1に示すとおりである。ただし表中SEはシェラック-エタノール溶液を、PGはプロピレングリコールを、LNはラノリンを、GEはグリセリンモノ脂肪酸エステルを、MGはマクロゴール400、LPは流動パラフィンを示す。

【0045】

【表1】

表 1

試料 No.	実施例 [比較例]	シェラック の濃度(%)	混合液の組成						顆粒1gあたりの 生菌数(個) ^(*)	顆粒1gあたりの生菌数の 理論値(個) ^(*)	回収率 (%) ^(*)	顆粒の状態
			SE	PG	LN	GE	MG	LP				
1	実施例1	50	85	10	5				5.4×10^8	5.5×10^8	98	良
2	実施例2	50	75	15	2.5	7.5			3.9×10^8	2.9×10^8	43	良
3	実施例3	50	80	10	2.5	7.5			2.1×10^8	3.9×10^8	54	良
4	実施例4	50	82	8	10				1.4×10^8	2.3×10^8	61	良
5	実施例5	50	90	10					4.0×10^8	4.5×10^8	89	良
6	実施例6	50	70				30		3.3×10^8	3.9×10^8	85	良
7	実施例7	50	80	20					8.2×10^7	2.0×10^8	41	良
8	実施例8	50	85	10	5				3.8×10^8	3.8×10^8	100	良
9	実施例9	50	50					50	3.6×10^8	5.4×10^8	67	不均一
10	実施例10	50	60					40	5.2×10^8	5.4×10^8	96	良
11	実施例11	50	70					30	3.4×10^8	5.4×10^8	63	ダメを形成
12	実施例12	50	50					50	2.6×10^8	3.6×10^8	72	不均一
13	実施例13	50	60					40	3.5×10^8	3.6×10^8	97	良
14	実施例14	50	70					30	2.3×10^8	3.6×10^8	64	ダメを形成
15	比較例1	15	100						2.9×10^7	5.5×10^8	0.5	良
16	比較例2	15	100						2.7×10^7	5.5×10^8	0.5	良
17	比較例3	30	100						1.4×10^8	5.4×10^8	2.6	良
18	比較例4	45	85	10	5				2.2×10^8	5.1×10^8	4.3	良
19	比較例5	50	100						2.2×10^8	4.5×10^8	56	不良

*1: 1gあたりの生菌数の理論値 = (菌末の生菌数 × 菌末の重量) / (乾燥後の顆粒の重量)

*2: 回収率(%) = [(a)/(b)] × 100

【0046】以上の結果を考察すると、比較例1～4のように、シェラックの濃度が15%～45%濃度であるシェラック-エタノール溶液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合、腸内有用細菌含有顆粒中の生菌数の回収率は5%未満と極めて悪い。また、比較例5のようにシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液のみを造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合は顆粒の大きさ等によらず

50

きが大きく、また、装置内にダメ等が多く発生し、顆粒の製造方法としては不適である。これに対し、実施例1～8に示されるシェラックの濃度が50%のシェラック-エタノール溶液75～99容量部とプロピレングリコール25～1容量部からなる混合液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合、および実施例10および13に示されるシェラックの濃度が50%のシェラック-エタノール溶液60容量部と流動パラフィン

11

40容量部からなる混合液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合、43~100%という非常に高い回収率であり、しかも顆粒の状態も非常に良好であった。また、実施例9および12に示されるシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液50容量部と流動パラフィン50容量部からなる混合液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合、生菌数の回収率は67および72%と高く良好であるが、造粒中に腸内有用細菌含有顆粒と混合液の分離が起きやすく、顆粒形状が不均一な状態となりやすく、あまり好ましくない。さらに実施例11および14に示されるシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液70容量部と流動パラフィン30容量部から*

(人工胃液組成)

酵母エキス	1.25 g
ペプトン	2.5 g
乳糖	0.5 g
Tween 80	0.5 g
L-システイン	0.05 g
NaCl	1.0 g
蒸留水	500 g
1N塩酸	適量 (pH3.0となるよう調製する)

結果は表2に示すとおりである。

[0048]

※
表 2

試料No.	処理時間 (分)	人工胃液処理後の1g あたりの生菌数(個)	回 収 率 (%)
1	30	4.7×10^9	95.9
	60	4.3×10^9	87.8
	120	4.1×10^9	83.7
5	30	4.0×10^9	100.0
	60	3.8×10^9	95.0
	120	3.3×10^9	82.5
6	30	2.8×10^9	84.8
	60	2.5×10^9	75.8
	120	2.4×10^9	72.7
8	30	3.7×10^8	97.4
	60	3.4×10^8	91.9
	120	3.1×10^8	83.8
10	30	5.0×10^9	96.2
	60	4.6×10^9	88.5
	120	4.3×10^9	82.7
13	30	3.4×10^8	97.1
	60	3.2×10^8	91.4
	120	3.1×10^8	88.6

[0049] 以上の結果から解るように、本発明により 50 得られた顆粒は2時間にわたる人工胃液処理において高

12

*なる混合液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いた場合、生菌数の回収率は63および64%と高く良好であるが、混合液の粘性が高いために均一なスプレーが難しく、得られた顆粒もダマを形成しあまり好ましくない。なお、本発明方法においては湿度45%以上の高湿度条件下においても同様に高い回収率が得られる。

【0047】〔試験例2〕実施例1、5、6、8、10および13で得られた試料1、5、6、8、10および13を37℃で30分間、1時間、2時間の各条件下でpH3.0の人工胃液処理を行なった。試験に用いた人工胃液の組成を以下に示す。

い生菌数の回収率を示し、非常に耐酸性に優れていることとが示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	47/32		A 6 1 K	47/32 D
	47/46			47/46 D
(72)発明者	有賀 正人		(72)発明者	小原 きよ子
	埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号			埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
	日清製粉株式会社ファインケミカル研究			日清製粉株式会社創薬研究所内
	所内		(72)発明者	真貝 明子
(72)発明者	畑中 繁男			埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
	埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号			日清製粉株式会社創薬研究所内
	日清製粉株式会社創薬研究所内		(72)発明者	茂木 清
				東京都千代田区内神田3丁目17番4号 堀
				内食品工業株式会社内